

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2003年12月31日(31.12.2003)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 04/000341 A1

(51) 国际分类号: A61K 35/78, 35/64, A61P 25/30, 25/36

(21) 国际申请号: PCT/CN02/00697

(22) 国际申请日: 2002年9月29日(29.09.2002)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
02123741.7 2002年6月21日(21.06.2002) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 天大药业(深圳)有限公司(TITAN PHARMACEUTICALS (SHENZHEN) LTD) [CN/CN]; 中国广东省深圳市人民南路天安国际大厦C座28楼, Guangdong 518001 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 方文权(FANG, Wenquan) [CN/CN]; 中国广东省深圳市人民南路天安国际大厦C座28楼, Guangdong 518001 (CN)。

(74) 代理人: 中科专利商标代理有限责任公司(CHINA SCIENCE PATENT & TRADEMARK AGENT

LTD); 中国北京市海淀区海淀路80号中科大厦16层, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: THE PHARMACEUTICAL FORMULATION OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE FOR ABSTINENCE OF DRUG AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 戒毒药物益安回生口服液

(57) Abstract: The invention is related to a pharmaceutical formulation, more particularly, to a medicament for abstinence of drug, comprising Panax ginseng, Aconitum carmichaeli, Cinnamomum cassia and Amomum villosum etc. The invention also disclosed the preparation method and use thereof.

(57) 摘要

本发明涉及一种中药复方制剂, 特别是一种含有红参、附子、肉桂、砂仁等中药的戒毒药物, 本发明还公开了它们的制备方法及应用。



用于戒毒的中药制剂及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及一种中药复方制剂，特别是一种含有红参、附子、肉桂、砂仁等中药的戒毒药物，本发明还公开了它们的制备方法及应用。

背景技术

本发明涉及一种中药戒毒药物，所谓戒毒，是指减轻和戒除吸食阿片类成瘾性药物在中断使用后所出现的戒断综合症。阿片类药物指具有精神和生理依赖性的镇痛麻醉药物，如鸦片、海洛因、可卡因、吗啡、杜冷丁、大麻、冰毒等。中国对鸦片的危害有着痛苦的记忆，中医认为，鸦片辛香苦涩温燥，初吸表现一种欣快感，烟气吸入于五脏筋肉骨脉之内，达肌肤毫发之稍，无处不到，自觉由顶至踵，其舒畅难以形容，始尝渐嗜，脏腑顿烟而后冲和，精神顿烟而后爽快，四肢百骸顿烟而后平安。烟蒸气过，烟乘火势，吸气入肺，弥散经络，游于血脉，淫于脏腑，周流全身，久嗜毒品，毒害自留，耗伤气血，损及脏腑。鸦片之毒害，世人皆知，已成为社会之公害，必须予以戒除。

现有戒毒方法可分为两大类，第一类是使用镇痛作用较强的药物如：美沙酮、埃托啡等进行替代治疗，然后再递减用量，此种疗法初期患者痛苦较轻，但疗程较长，后期减药困难，并有使患者形成新的依赖的可能，第二类是使用非麻醉品如：苯氨咪唑啉、可乐定、凯尔丁等，此种药物可有效地对抗戒断毒品后出现的各种戒断症状，且疗程短，反复使用不会成隐。但此类药物使用量大，不良反应发生率高。

另有使用中药戒毒的报道，这些中药如“东唐毒克胶囊”[见中医杂志-1998，(6)]，它由金牛草、东虫夏草、党参、当归、天麻等配制而成。“毒瘾消胶囊”[见中国实验方剂学杂志-1997，(6)]，它由桅子、木香、大黄、元胡等配制而成。“延阳戒毒丸”[见贵阳中医学院学报-1995，(1)]，它由延胡索、洋金花、仙灵脾等配制而成。“复方冬元膏”[见中国中西医结合杂志-1995，(9)]，它由延索、钩藤、黄芪、冬虫夏草等配制而成。“福康片”[见中国药物依赖性通报-1995，(4)]，它由黄芪、元胡、乌头、风茄果、冬虫夏草等配制而成。“救迷断瘾丸”[见甘肃科技情报-1994，(3)]，它由西洋参、元胡、当归、柴胡、肉桂等配制而成。“虎门合剂”[见北京中医药大学学报-1996(4)]，它由黄芩、黄连、阿

胶、地骨皮等配制而成。“易解灵”[见南京中医药大学学报-1997,(4)],它由川乌、干姜、红参、细辛、黄柏等配制而成。另有中国专利公开了多种中药戒毒药的配方,如中国专利 CN00114357、CN00120522、CN0109433、CN00121305、CN97116036、CN97108008、CN99103255、CN95114006 等。

以上药物有些属于治标不治本,有些使用价格昂贵的成分,有些在开发过程中由于疗效不确切而中断开发。

本发明提供了一种疗效确切、安全方便、副作用小、价格低廉的纯中药复方戒毒药。

发明内容

本发明提供了一种新的戒除阿片类毒品戒断症状的中药复方制剂,在传统的替代,递减疗法之中,配合使用本发明的药物制剂可抑制或缓解戒断症状,使戒毒事宜更见成效。

本发明选用红参、附子二药相合,温部补脾肾,复脉固脱,大补元气,伏正固本,故为君药。方中取肉桂,砂仁,五味子,三药合用,辅助参、附提高温补脾肾之能,兼收止泻、敛汗、涩精、安神之效。又方中当归、白芍,二药合用,辅助君药增强滋补阴血之功,兼收活血通络,柔肝止痛,平肝潜阳之能。选用香附,延胡索、全蝎,三药合用,佐助君药行气活血,通络止痛,兼收息风止痉,以缓解痉挛抽搐之效。又选用丹参,酸枣仁合用,佐助君药清心烦躁,养血安神,敛汗止汗之能。方中甘草,益气补中,润肺止咳,解毒止痛,调合药性,以为使药。本方为脾肾阳虚,气血不足,气滞血瘀,邪毒扰心者所投,属于虚实兼见,寒热错杂的病机,故根据中医辨证戒毒的原则,采取温补脾肾,益气养血,行气活血,宁心安神,戒毒制瘾的治则。

本发明的戒毒药经过陕西渭南、西安、雁塔戒毒所临床观察,效果确切。中国药物依赖性研究所还对本发明的戒毒药进行了急毒和长毒的试验,急毒试验采用大鼠在 150g/kg 剂量下,一次给药,观察一周没有发现中毒症状,也无动物死亡;说明该药对大鼠一次灌胃途径的最大致死剂量大于 150g/kg。限于药液浓度和注射量,不可能再增加,最大耐受量故定为 15g/kg。长毒试验对大鼠和狗长期大剂量(大鼠在 100g/kg 以上,狗在 30g/kg 以上)灌胃给药能产生毒性反应,其毒性反应的靶器官是对消化道、肝和胃的损伤。大鼠在 75g/kg 以下,狗

在 20g/kg 以下连续 2 个月灌胃给药没有产生毒性反应。血液学检查, 除少数高剂量组动物的白细胞偏高外, 各项指标未见异常。血液生化检查, 各剂量组所测指标的平均值经统计学处理未见显著差异。

西安医科大学药学院对本发明的戒毒药制定了质量标准, 该标准围绕组方中药材所含主要化学成份, 根据工艺提取方法, 筛选了 5 种容易检测、控制, 又易鉴别的主要成份, 作为质量控制鉴别指标, 将附子(炮制)中主要成份乌头碱, 为用药安全作乌头碱限量检查, 控制其含量。又将君药红参中主要成份一人参总皂甙确定含量测定标准, 并对药品性状、酸碱度、相对密度, 制定了控制指标。本发明的戒毒药物进行了初步稳定性试验, 选用 3 个批号: 经过三个月室温留样观察和采用该标准检测, 各项理化指标及卫生学检查均符合有关规定, 说明本发明的戒毒药物的质量是稳定的。

本发明的戒毒药物的处方组成如下: (每 100 剂成药含有生药量)

红参	68-205g	附子(炮制)	75-225g	肉桂	38-112g
砂仁	38-112g	五味子	31-93g	当归	56-168g
白芍	75-225g	香附	62-187g	延胡索(醋制)	75-225g
全蝎	31-93g	丹参	75-225g	酸枣仁(炒)	112-337g
甘草	62-187g				

优选的处方组成如下: (每 100 剂成药含有生药量)

红参	102-171g	附子(炮制)	112-187g	肉桂	56-94g
砂仁	56-94g	五味子	47-78g	当归	84-140g
白芍	112-187g	香附	94-156g	延胡索(醋制)	112-187g
全蝎	47-78g	丹参	112-187g	酸枣仁(炒)	169-281g
甘草	94-156g				

本发明的戒毒药物最优选的处方组成如下: (每 100 剂成药含有生药量)

红参	137.5g	附子(炮制)	150.0g	肉桂	75.0g
砂仁	75.0g	五味子	62.5g	当归	112.5g
白芍	150.0g	香附	125.0g	延胡索(醋制)	150.0g
全蝎	62.5g	丹参	150.0g	酸枣仁(炒)	225.0g
甘草	125.0g				

本发明的戒毒药物，可制成任何一种可经口服用的剂型，这些剂型可以是：片剂、胶囊剂、口服液、口含片、颗粒剂、冲剂、丸剂、散剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、滴剂、滴丸剂等，优选的是口服液。所述药物可接受的载体可以是：淀粉、蔗糖、乳糖、果糖、或其他代糖、纤维素类衍生物、 β -环糊精、磷脂类材料、另可加入润湿剂、润滑剂、粘合剂等制剂常用的辅料。本发明的戒毒药物通过口服给药，每日三次，每次 2-3 剂，可逐渐递减。

本发明戒毒药物可通过以下方法制备：

将上述十三味药材，如法炮制，取肉桂、砂仁、当归、香附四味，如 8 倍量水，浸泡 1.5 小时后，水煮蒸馏 1.5 小时所得挥发油（收率 0.26-0.41%）和蒸馏液（按 1: 1 收集）加吐温 80（制备）80（制备总量 0.5%），混匀后另器保存，备用。取红参粗粉，75%乙醇加热回流三次，加入乙醇量 5; 4; 4 倍量，加热时间依次为 4; 2; 2 小时，回流液混合、冷藏、静置 24 小时后，过滤回收乙醇（得膏率约 8-10%）备用。取全蝎，剪成碎断，砸碎，装入渗滤筒，用 3 倍量 50%乙醇浸泡 24 小时后，开始渗滤，流速 2. ml/min, 收集滤液，回收乙醇备用。全蝎药渣煎煮三次，每次 30 分钟，加水量分别 6 倍，煎煮滤液合并，并加热浓缩至相对密度 1.10-1.20 (50°C) 时，加入上述渗滤液，混合，加 95%乙醇，使乙醇浓度达 70%，冷藏，静置 24 小时，过滤，滤液回收乙醇至无乙醇味备用。取组方中剩余药物与上述提取过各味药（除全蝎）的药渣混合加水浸泡 1.5 小时，煎煮 3 次，煎煮时间分别为 3; 2; 1.5 小时，加水量依次为 8; 6; 6 倍量。煎煮滤液合并，加热浓缩至相对密度 1.10-1.20 (50°C)，加 95%乙醇量达 60%，静置，冷藏 24 小时，过滤，滤液回收乙醇，并浓缩至相对密度 1.10-1.20 (50°C)，加入 3 倍量水，搅拌，冷藏静置 24 小时过滤，滤液与上述各味药材单独提取液搅拌均匀，10%氢氧化钠液，调至 PH6，加蒸馏水至 1000ml，灌装、轧盖、灭菌、包装。

以下通过实验例，对本发明的戒毒药物用于海洛因依赖脱毒治疗进行临床有效性研究：

实验方案：

1. 试验设计：多中心开放试验。
2. 入选标准：年龄 16-60 岁。男女不限。

用于脱毒治疗，必须符合 DSM-IV 阿片依赖性诊断标准的阿片类中重度依赖者。

本次治疗前一直在吸食海洛因，有明显戒断症状；尿样微量吗啡检测阳性，或纳洛酮催促试验呈阳性，吸毒方式不限。

用于治疗稽延性戒断症状，应于脱毒后治疗后稽延性戒断症状评分总分 12 分以上。

3. 剔除标准：患有精神疾病者；伴有严重心、肝、肾功能障碍者；身体严重衰弱者；孕妇或哺乳期妇女。

4. 试验用药：本发明口服液（简称：益安口服液）每支 10ml，盐酸美沙酮口服液（简称：美沙酮）。

5. 给药方案

6. 用于脱毒治疗

益安口服液组：用于中度海洛因依赖。第 1-3 日：益安口服液 2-3 支/次，每日三次。第 4-10 日：益安口服液 1 支/次，每日三次。

联合用药组：用于重度海洛因依赖。第 1-3 日：美沙酮 30-50mg/日，益安口服液 2-3 支/次，每日三次。第 4-10 日：益安口服液 1 支/次，每日三次。

7. 用于稽延性戒断症状治疗：于 10 日脱毒后。

第 11—20 日：益安口服液 1 支/次，每日三次。第 21-30 日：益安口服液 1 支/次，每日二次。第 31-40 日：益安口服液 1 支/次，每日一次。

8. 评分记录

试验前，对参加试验的医护人员进行临床试验方案学习和统一评分标准预测试，固定专人记录，每个试验单位都有 1 名组长单位技术人员与当地戒毒所医务人员共同记录。内容包括：

简要病历记录表。

戒断症状评定表：于治疗前及治疗期间每天上午服药后 1 小时行评定。临床症状分 5 级，严重程度分 4 度，即 0 度（无表现）；I 度（轻度）经询问有症状；II 度（中度）主动诉说有症状，但可忍受；III 度（严重）症状不能忍受。Hamilton 焦虑量表（HAMA）：测定三次，于试验前发瘾时，治疗中第 5 天，治疗结束时各评分。出现特殊心理障碍时，在备注内另加文字说明。

稽延性戒断症状评定量表：于治疗第 11 日开始，每 5 日进行一次测评。临床症状按严重程度分 4 级，即无（完全没有症状）；轻度（症状不注意感觉不到）；

中度（症状容易感觉到）；重度（症状严重，难以忍受）。

9. 疗效评定指标

戒断分（渴求、焦虑、失眠三个症状总分之和小于 10。各级戒断症状记分为 0）；

戒断症状评定逐日评定总分；主要戒断症状评定逐日评定分；焦虑量表评分等。停止治疗后无明显戒断症状；纳洛酮 0.4-0.8mg 肌肉注射催瘾试验阴性或尿阿片类样品检测阴性。若尿检阳性或可疑，另用纳洛酮 0.8mg 肌肉注射催瘾。

治疗结果

戒断效果的分析：

由表 1 可见益安口服液组第 3-4 日被戒断者为 154 例，占 31.11%。第 10 日被戒断者的累积百分率达 98.7%。联合用药 1 组（重庆 61 例、西安安康 14 例）第 3-4 日被戒断者为 29 例，占 38.6%，第 10 日被戒断者的累积百分率为 94.6%。两组在第 5-7 日被戒断者均超过 60%。

表 1 益安口服液受试者及联合用药 1 组受试者戒断效果分析

戒断天数	益安口服液 (n=495)		联合用药 1 组 (n=75)	
	n	累计百分率	n	累计百分率
3-4 日	154	(31.11)	29	(38.67)
5-7 日	170	(65.45)	19	(64.00)
8 日	100	(85.65)	8	(74.67)
9 日	54	(96.56)	11	(89.34)
10 日	11	(98.78)	4	(94.67)
戒断分 ≥ 10 分	6	(1.21)	4	(5.33)

戒断标准：1 渴求+焦虑+失眠 <10 ； 2. 其它各级戒断分为 0。

戒断症状总分的分析：

由表 2 可见益安口服液组和联合用药 1 组在治疗期间戒断总分逐日变化情况。

两组分别将用药后每日戒断症状总分与各自用药前的比较，差异非常显著，有统计学意义 ($P<0.001$)。联合用药 2 组因在前期经历了美沙酮的治疗阶段，单独使用益安口服液之前的戒断总分已降至 11.12 ± 5.52 ，使用益安口服液后的第 3-5 日戒断总分的变化逐渐明显，见表 3。

表 2 益安口服液组及联合用药 1 组治疗期间戒断症状总分逐日变化情况

项目	益安口服液 (n=495) ($\bar{x} \pm s$)	联合用药 1 组 (n=75) ($\bar{x} \pm s$)
用药前	99.74 \pm 13.38	55.48 \pm 40.84
后第一日	84.92 \pm 18.20	37.35 \pm 39.54
第二日	64.66 \pm 19.05	30.56 \pm 28.80
第三日	47.85 \pm 18.90	24.77 \pm 21.19
第四日	34.60 \pm 15.98	20.27 \pm 15.12
第五日	25.59 \pm 13.56	16.82 \pm 9.77
第六日	18.40 \pm 11.01	14.60 \pm 6.52
第七日	13.38 \pm 8.78	12.56 \pm 5.25
第八日	8.96 \pm 6.39	10.57 \pm 4.16
第九日	5.78 \pm 4.38	8.77 \pm 4.41
第十日	4.81 \pm 15.20	7.08 \pm 2.74

益安口服液组、联合用药 1 组，用药前与用药后比较 $P < 0.001$

表 3 联合用药 2 组受试者治疗期间戒断症状总分逐日变化情况

项目	联合用药 2 组 (n=40) ($\bar{x} \pm s$)
用药前	11.12 \pm 5.32
第一日	11.42 \pm 4.97
第二日	9.72 \pm 3.76
第三日	8.28 \pm 3.62**
第四日	5.18 \pm 2.12***
第五日	4.71 \pm 1.58***

** $P < 0.01$

*** $P < 0.001$ 用药前与药后比较

主要戒断症状逐日变化情况:

表 4 显示益安口服液组和联合用药 1 组主要戒断症状在用药前及用药后逐日减分情况。表中选择渴求感、焦感、流泪、骨、肌肉疼、腹痛腹觉泻、失眠六项主要戒断症状为对象，将用药前后的评分逐一进行对比，益安口服液组各项的差异有显著性 ($P < 0.001$) 联合用药 1 组药后第 1 日腹痛腹泻的评分变化不大外，其余各项差异有显著性 ($P < 0.01$ $P < 0.001$)

表 4 益安口服液组受试者治疗期间主要戒断症状逐日减分情况 ($\bar{x} \pm s$)

主要戒断症状 (n=495)						
治疗天数	渴求感	焦虑	流泪	骨、肌肉痛	腹痛、腹泻	失眠
用药前	2.98 \pm 0.10	2.78 \pm 0.41	5.35 \pm 1.04	7.99 \pm 1.61	4.38 \pm 2.92	11.73 \pm 1.10
后第一日	2.80 \pm 0.49	2.56 \pm 0.58	4.39 \pm 1.39	7.30 \pm 1.81	3.70 \pm 2.90	10.83 \pm 2.11
第二日	2.48 \pm 0.81	2.18 \pm 0.79	3.02 \pm 1.54	6.12 \pm 1.96	2.74 \pm 2.52	10.1 \pm 2.54

第三日	2.18±1.04	1.72±0.89	1.98±1.65	5.08±2.12	2.05±2.44	9.15±2.82
第四日	1.86±1.14	1.22±0.81	1.21±1.43	4.20±2.17	1.47±2.18	7.99±3.12
第五日	1.59±1.12	0.84±0.74	0.68±1.13	3.45±2.16	1.08±1.94	7.08±3.13
第六日	1.36±1.04	0.55±0.62	0.35±0.81	2.81±2.11	0.61±1.48	6.21±3.06
第七日	1.08±0.90	0.29±0.49	0.15±0.56	2.21±1.98	0.38±1.15	5.32±3.16
第八日	0.85±0.78	0.13±0.33	0.04±0.28	1.58±1.82	0.16±0.73	4.16±2.87
第九日	0.64±0.66	0.06±0.24	0.01±0.13	1.16±1.63	0.04±0.35	3.10±2.58
第十日	0.47±0.64	0.03±0.18	0.00±0.00	0.82±1.44	0.01±0.13	2.40±2.44

益安口服液组用药前与用药后比较 $P < 0.001$

受试者焦虑变化情况分析:

由表 5 可见, 益安口服液组和联合用药 1 组用药前、后的焦虑量表 (HAMA) 评分差异均有显著性 ($P < 0.001$)。

表 5 益安口服液组及联合用药 1 组受试者治疗期间焦虑量表变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

项目	益安口服液组 (n=495) ($\bar{x} \pm s$)	联合用药 1 组 (n=75) ($\bar{x} \pm s$)
用药前	37.11±9.16	32.76±10.50
后第五日	13.29±6.96	17.11±7.78
第十日	3.08±3.21	7.25±3.72

益安口服液组、联合用药 1 组, 用药前与用药后比较 $P < 0.001$

治疗稽延症状效果

益安口服液用于治疗稽延症状测评总分分析:

受试者用药前稽延症状评分为 13.62 ± 3.80 ($\bar{X} \pm SD$)。用药后每 5 天测评一次, 每次测评的总分与用药前总分相比, 明显下降, 差异有显著性 ($P < 0.0001$)。见表 6

表 6 益安口服液用于治疗海洛因依赖者稽延症状逐次评分的变化情况 (n=109)

观察天数	总分 ($\bar{x} \pm s$)	t 值	P 值
用药前	13.62±3.80		
第 6 天	9.43±4.79	12.13623	0.0001
第 11 天	5.59±4.43	19.51021	0.0001
第 16 天	3.85±4.16	22.85606	0.0001
第 21 天	2.23±3.13	28.65010	0.0001
第 26 天	1.32±2.29	33.54947	0.0001
第 31 天	0.50±1.41	36.27168	0.0001

结论

本试验采用多中心试验设计。全国不同地区强制和自愿两种不同管理治疗模式的 10 家戒毒机构共同参与完成。一方面，考察在不同地区强制戒毒所试验结果的一致性和可重复性。另一方面，摸索一下在自愿戒毒所用中药戒毒的经验，探讨可行性。结果显示，在强制戒毒所内，益安口服液能有效地控制海洛因依赖者的戒断症状，用药后戒断症状总分逐日下降明显：渴求感、焦虑、流泪、骨、肌肉疼痛、腹痛腹泻、失眠等主要戒断症状在用药后均显著缓解。脱毒效果肯定。如果在治疗最初几日，特别是前 3 日与美沙酮联合应用，能够取得更加满意的效果。美沙酮起效快，控制戒断症状比较彻底为其特点，但有依赖性，易造成撤药困难或形成新的依赖。中药起效稍慢，控制戒断症状不够彻底，但作用持久，无依赖性。两者合用，可以优势互补，克服不足。

具体实施方式

以下通过实施例对本发明做进一步的描述

实施例 1

口服液的配制：

处方组成如下：（每 100 剂成药含有生药量）

红参 137.5g	附子（炮制） 150.0g	肉桂 75.0g
砂仁 75.0g	五味子 62.5g	当归 112.5g
白芍 150.0g	香附 125.0g	延胡索（醋制） 150.0g
全蝎 62.5g	丹参 150.0g	酸枣仁（炒） 225.0g
甘草 125.0g		

制备：

按处方量称取上述炮制过的药材，分别放置，取肉桂、砂仁、当归、香附四味，加 8 倍量水，浸泡 1.5 小时后，水煮蒸馏 1.5 小时所得挥发油（收率 0.26-0.41%）和蒸馏液（按 1：1 收集）加吐温 80（制备）80（制备总量 0.5%），混匀后另器保存，备用。取红参粗粉，75%乙醇加热回流三次，加入乙醇量 5；4；4 倍量，加热时间依次为 4；2；2 小时，回流液混合、冷藏、静置 24 小时后，过滤回收乙醇（得膏率约 8-10%）备用。取全蝎，剪成碎断，砸碎，装入渗滤筒，用 3 倍量 50%乙醇浸泡 24 小时后，开始渗漉，流速 2. ml/min, 收集漉液，回收乙醇

备用。全蝎药渣煎煮三次，每次 30 分钟，加水量分别 6 倍，煎煮滤液合并，并加热浓缩至相对密度 1.10-1.20 (50°C) 时，加入上述渗滤液，混合，加 95%乙醇，使乙醇浓度达 70%，冷藏，静置 24 小时，过滤，滤液回收乙醇至无乙醇味备用。取组方中剩余药物与上述提取过各味药（除全蝎）的药渣混合加水浸泡 1.5 小时，煎煮 3 次，煎煮时间分别为 3；2；1.5 小时，加水量依次为 8；6；6 倍量。煎煮滤液合并，加热浓缩至相对密度 1.10-1.20 (50°C)，加 95%乙醇量达 60%，静置，冷藏 24 小时，过滤，滤液回收乙醇，并浓缩至相对密度 1.10-1.20 (50°C)，加入 3 倍量水，搅拌，冷藏静置 24 小时过滤，滤液与上述各味药材单独提取液搅拌均匀，10%氢氧化钠液，调至 PH6，加蒸馏水至 1000ml，灌装到 10ml 安瓶中，制成每瓶 10ml 的口服液、轧盖、灭菌、包装。

实施例 2

口服冲剂的配制：

处方组成如下：（每 100 剂成药含有生药量）

红参 137.5g	附子（炮制） 150.0g	肉桂 75.0g
砂仁 75.0g	五味子 62.5g	当归 112.5g
白芍 150.0g	香附 125.0g	延胡索（醋制） 150.0g
全蝎 62.5g	丹参 150.0g	酸枣仁（炒） 225.0g
甘草 125.0g		

制备：

按处方量称取上述炮制过的药材，分别放置，取肉桂、砂仁、当归、香附四味，加 8 倍量水，浸泡 1.5 小时后，水煮蒸馏 1.5 小时所得挥发油（收率 0.26-0.41%）和蒸馏液（按 1：1 收集）加吐温 80（制备）80（制备总量 0.5%），混匀后另器保存，备用。取红参粗粉，75%乙醇加热回流三次，加入乙醇量 5；4；4 倍量，加热时间依次为 4；2；2 小时，回流液混合、冷藏、静置 24 小时后，过滤回收乙醇（得膏率约 8-10%）备用。取全蝎，剪成碎断，砸碎，装入渗滤筒，用 3 倍量 50%乙醇浸泡 24 小时后，开始渗漉，流速 2. ml/min，收集漉液，回收乙醇备用。全蝎药渣煎煮三次，每次 30 分钟，加水量分别 6 倍，煎煮滤液合并，并加热浓缩至相对密度 1.10-1.20 (50°C) 时，加入上述渗滤液，混合，加 95%乙醇，使乙醇浓度达 70%，冷藏，静置 24 小时，过滤，滤液回收乙醇至无乙醇味

备用。取组方中剩余药物与上述提取过各味药（除全蝎）的药渣混合加水浸泡 1.5 小时，煎煮 3 次，煎煮时间分别为 3；2；1.5 小时，加水量依次为 8；6；6 倍量。煎煮滤液合并，加热浓缩至相对密度 1.10-1.20（50℃），加 95%乙醇量达 60%，静置，冷藏 24 小时，过滤，滤液回收乙醇，并浓缩至相对密度 1.10-1.20（50℃），加入 3 倍量水，搅拌，冷藏静置 24 小时过滤，滤液与上述各味药材单独提取液和糖粉搅拌混匀，烘干制成干浸膏，粉碎后制粒，制成可冲服的颗粒剂，分装为 100 包。

实施例 3

胶囊剂的配制：

处方组成如下：（每 100 剂成药含有生药量）

红参 137.5g	附子（炮制） 150.0g	肉桂 75.0g
砂仁 75.0g	五味子 62.5g	当归 112.5g
白芍 150.0g	香附 125.0g	延胡索（醋制） 150.0g
全蝎 62.5g	丹参 150.0g	酸枣仁（炒） 225.0g
甘草 125.0g		

制备：

按处方量称取上述炮制过的药材，分别放置，取肉桂、砂仁、当归、香附四味，加 8 倍量水，浸泡 1.5 小时后，水煮蒸馏 1.5 小时所得挥发油（收率 0.26-0.41%）和蒸馏液（按 1：1 收集）加吐温 80（制备）80（制备总量 0.5%），混匀后另器保存，备用。取红参粗粉，75%乙醇加热回流三次，加入乙醇量 5；4；4 倍量，加热时间依次为 4；2；2 小时，回流液混合、冷藏、静置 24 小时后，过滤回收乙醇（得膏率约 8-10%）备用。取全蝎，剪成碎断，砸碎，装入渗滤筒，用 3 倍量 50%乙醇浸泡 24 小时后，开始渗滤，流速 2. ml/min，收集滤液，回收乙醇备用。全蝎药渣煎煮三次，每次 30 分钟，加水量分别 6 倍，煎煮滤液合并，并加热浓缩至相对密度 1.10-1.20（50℃）时，加入上述渗滤液，混合，加 95%乙醇，使乙醇浓度达 70%，冷藏，静置 24 小时，过滤，滤液回收乙醇至无乙醇味备用。取组方中剩余药物与上述提取过各味药（除全蝎）的药渣混合加水浸泡 1.5 小时，煎煮 3 次，煎煮时间分别为 3；2；1.5 小时，加水量依次为 8；6；6 倍量。煎煮滤液合并，加热浓缩至相对密度 1.10-1.20（50℃），加 95%乙醇量

达 60%，静置，冷藏 24 小时，过滤，滤液回收乙醇，并浓缩至相对密度 1.10-1.20(50°C)，加入 3 倍量水，搅拌，冷藏静置 24 小时过滤，滤液与上述各味药材单独提取液搅拌混匀，烘干制成干浸膏，粉碎后制粒，加入淀粉、糖粉、滑石粉混匀，装入 1 号胶囊，制成 100 粒胶囊剂。

权利要求

1. 一种治疗成瘾性药物依赖者戒断症状的中药制剂，其特征在于，每 100 剂由以下重量配比的中药原料制成

红参 68-205g	附子	75-225g	肉桂	38-112g
砂仁 38-112g	五味子	31-93g	当归	56-168g
白芍 75-225g	香附	62-187g	延胡索	75-225g
全蝎 31-93g	丹参	75-225g	酸枣仁	112-337g
甘草 62-187g。				

2. 根据权利要求 1 所述的中药制剂，其特征在于，每 100 剂由以下重量配比的中药原料制成

红参 102-171g	附子	112-187g	肉桂	56-94g
砂仁 56-94g	五味子	47-78g	当归	84-140g
白芍 112-187g	香附	94-156g	延胡索	112-187g
全蝎 47-78g	丹参	112-187g	酸枣仁	169-281g
甘草 94-156g。				

3. 根据权利要求 2 所述的中药制剂，其特征在于，每 100 剂由以下重量配比的中药原料制成

红参 137.5g	附子 150.0g	肉桂	75.0g
砂仁 75.0g	五味子 62.5g	当归	112.5g
白芍 150.0g	香附 125.0g	延胡索	150.0g
全蝎 62.5g	丹参 150.0g	酸枣仁	225.0g
甘草 125.0g。			

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的中药制剂，其特征在于，它是适合药用的各种剂型。
5. 根据权利要求 4 所述的中药制剂，其特征在于，它是片剂、胶囊剂、口服液、口含片、颗粒剂、冲剂、丸剂、散剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、滴剂或滴丸剂。
6. 根据权利要求 4 所述的中药制剂，其特征在于，它是口服液。

7. 权利要求 1 的中药制剂在制备治疗成瘾性药物依赖者戒断症状的药物中的应用。
8. 权利要求 1 的中药制剂的制备方法, 其特征在于, 将肉桂、砂仁、当归、香附的挥发油和蒸馏液, 与红参、全蝎、附子、五味子、白芍、延胡索、丹参、酸枣仁、甘草的水或醇的提取物混合, 必要时加入药物可接受的载体。
9. 根据权利要求 8 所述的制备方法, 其特征在于, 在所述肉桂、砂仁、当归、香附的挥发油和蒸馏液中加入吐温 80, 红参、全蝎、附子、五味子、白芍、延胡索、丹参、酸枣仁、甘草的提取物为醇提物。
10. 根据权利要求 8 所述的制备方法, 其特征在于, 混合后用氢氧化钠调 pH 到 6, 再加水。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN02/00697

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7): A61K35/78, 35/64, A61P25/30, 25/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(7): A61K35/78, 35/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Patent Application Published Or Announced Since 1985 And Chinese Non-Patent Documents

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS EPODOC WPI PAJ FTR2000 STN (Panax ginseng; Aconitum carmichaeli; Cinnamomum cassia; Amomum villosum; Schisandra chinensis; Angelica sinensis; Paeonia lactiflora; Cyperus rotundus; Corydalis yanhusuo; Buthus martensi; Salvia miltiorrhiza; Ziziphus jujuba; Glycyrrhiza uralensis; abstinence of drug; drug abuse)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN, A, 1102586 (Zhang Ping) 17. May 1995 (17. 05. 95) , Abstract	1-10
A	CN, A, 1123163 (Dong Yuan-ying) 29. May 1996 (29. 05. 96) , Abstract	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06. Mar. 2003 (06. 03. 03)

Date of mailing of the international search report

03 APR 2003 (03. 04. 03)

Name and mailing address of the ISA/CN
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Zhai Yu

Telephone No. 86-10-62093734

A. 主题的分类

IPC (7) : A61K35/78, 35/64, A61P25/30, 25/36

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC (7) : A61K35/78, 35/64

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

从 1985 年以来中国专利局公布的专利申请或公告的专利以及中国出版的非专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

CPRS EPODOC WPI PAJ FTR2000 (戒毒 红参 附子 肉桂 砂仁 五味子 当归 白芍 香附 延胡索 全蝎 丹参 酸枣仁 甘草)

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	CN, A, 1102586 (张平) 1995 年 5 月 17 日 (17.05.95), 摘要	1-10
A	CN, A, 1123163 (董元英) 1996 年 5 月 29 日 (29.05.96), 摘要	1-10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A”明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E”在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L”可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O”涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P”公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T”在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X”特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y”特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&”同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

06.3 月 2003 (06.03.03)

国际检索报告邮寄日期

03.4 月 2003 (03.04.03)

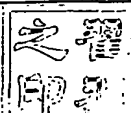
国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员



翟羽

电话号码: 86-10-62093734